

北航科研团队研发出新型纳米医疗芯片

为肺癌患者提供精准免疫治疗方案

◎本报记者 宗诗涵

近日,北京航空航天大学生物与医学工程学院教授常凌乾团队成功研发一款名为NICHE的新型纳米医疗芯片。该芯片可以快速检测肺癌循环肿瘤细胞(CTCs)内PD-L1基因表达和肿瘤细胞响应免疫细胞的行为表型,并进一步对源自患者的CTCs进行亚群划分,为肺癌患者提供更精准的免疫治疗方案。相关研究论文发表在《美国国家科学院院刊》上。

当前,肺癌患者临床诊断面临的最大难点是什么?NICHE芯片如何助力精准免疫治疗?其应用前景如何?记者采访了相关专家。

现有方法存在短板

据国家癌症中心公布的数据,2022年,我国恶性肿瘤新发病例数为482.47万例。恶性肿瘤已经成为严重威胁中国人群健康的主要公共卫生问题之一。

在众多肿瘤治疗手段中,免疫治疗因其显著疗效和创新性,于2013年被《科学》杂志评为年度十大科学突破之一。特别是免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抑制剂),可以有效阻断免疫抑制通路,增强机体抗癌能力。然而,在临床实践中,仅有部分患者能从免疫治疗中获益,这一疗法的普适性与精准度尚待提升。

“在临床工作中,我们目前主要依赖影像学和活检手段评估肿瘤状况,进而制定个性化的免疫治疗策略。”常凌乾介绍,影像学在肿瘤检测中发挥了重要作用,但仅能在肿瘤发展到一定阶段、形态明显变化后才可以检测。该手段只反映肿瘤大小,无法直接评估肿瘤的良好恶性、基因突变状况以及是否适合靶向治疗。

一般而言,肿瘤治疗的难易程度并非单纯由肿瘤大小决定,关键在于是否存在有效的靶向药物。在常凌乾看来,活检手段的优势在于能弥补影像学的不足,直接检测患者的基因信息,从而判断是否适用特定靶向药物。

但这种方式同样存在局限性。活检通过手术或穿刺获取患者少量肿瘤组织,染色后观察其基因突变情况。这种方法虽然直接,但肿瘤内部细胞的异质性使得单一样本难以全面反映整个肿瘤的真实情况。

常凌乾认为,当前肺癌诊断面临的最大挑战,在于现有方法无法在全时空范围内准确预测患者是否适合接受特定的免疫疗法。如何准确评估肿瘤特征,以实现免疫治疗效果的精准预测,成为提升免疫治疗效率亟须攻克的难题。

集多重功能于一身

面对临床挑战,常凌乾团队研发的NICHE芯片集CTCs捕获、基因检测与细胞行为分析功能于一身,展现了极高的检测速度与精度。

检测过程中,该芯片首先根据细胞大小,利用磁场



新型纳米医疗芯片可为肺癌患者提供更加精准的免疫治疗。视觉中国供图

高效去除肺癌患者血样中的白细胞,精准捕获CTCs,并使其形成单细胞阵列。随后采用纳米电穿孔技术,将一种新型四面体荧光探针快速准确地递送至活细胞内,实现对PD-L1基因调控的即时检测。此外,通过与免疫T细胞共培养,芯片还能原位分析CTCs的增殖及表型变化,并将这些细胞行为与基因表达异质性进行深度关联分析。“NICHE芯片集成了单细胞生物技术领域的多项前沿技术,使得检测又快又准。”常凌乾说。

为实现对单细胞的精准操控,团队采用了光镊技术结合微流控技术,实现对单细胞的精确捕获、移动与分离。这样能确保从患者样本中精准提取出CTCs等目标细胞,同时有效剔除红细胞、白细胞等非目标细胞,让捕获效率由原来的90%提高到98%,为后续检测奠定坚实基础。

“纳米电穿孔技术则是利用直径五六百纳米的通道,将电场精准引导到细胞上,基因探针可瞬间递送至细胞内。”常凌乾说,相比传统方法,这一技术将检测时间从数小时缩短至1秒以内,同时保证了探针递送的准确性。

在微小芯片上构建完整的生物实验环境,离不开芯片实验室技术。“在检测到细胞内部基因变化后,芯片能够进一步通过单细胞操控技术在CTCs旁放置免疫细胞,并进行实时连续的活细胞观察。”常凌乾说,这一创新设计使研究者能实时观察免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用,以判断患者是否适合免疫治疗,让临床预测准确率从约60%提升至90%以上。

防治电离辐射损伤新靶点发现

科技日报(记者黎黎 通讯员蔡雨齐)7月21日,记者从重庆医科大学获悉,该院基础医学院教授侯宇团队联合陆军军医大学军事预防医学院教授王军平团队、重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科教授梁颖团队,首次发现了造血干细胞中高表达的蛋白Nynrin。该蛋白能抑制线粒体膜通透性转换孔打开、保护线粒体

功能、维持造血干细胞数量和功能,从而抵御电离辐射损伤。相关研究成果在线发表于《细胞·干细胞》杂志。侯宇介绍,造血干细胞是所有血细胞的来源,它们极易受到电离辐射损伤。而造血干细胞存活与否,又是血液系统电离辐射损伤能否修复的关键。

传统理论认为,造血干细胞的细胞

核是电离辐射最主要的损伤靶点。但越来越多的研究表明,线粒体DNA没有组蛋白保护,缺乏有效的DNA损伤修复系统等,使线粒体更易受到电离辐射损伤。

鉴于线粒体在细胞生命活动中发挥核心调控作用,深入了解电离辐射如何影响造血干细胞线粒体并探究其保护机制,

对增强造血干细胞抵御电离辐射损伤能力、维护其正常功能具有重要科学价值和临床意义。

研究人员发现,敲除造血干细胞中表达Nynrin蛋白的基因,会使线粒体功能出现异常,造血干细胞更容易受到电离辐射损伤;而在造血干细胞中增加Nynrin蛋白的表达数量,就能显著抵御电离辐射损伤。

团队进一步阐明,Nynrin蛋白通过抑制线粒体膜通透性转换孔的开放,发挥抵御电离辐射作用。这一发现不仅为电离辐射损伤防治提供了新靶点,也有望为肿瘤放疗增效提供新途径。

减重目标。

“不管是间歇性断食还是持续少吃,都需要注意在调控身体能量平衡时可能存在蛋白质及微量元素摄入不足的可能。”张家瑜说,蛋白质缺乏可能导致肌肉流失,而维生素与矿物质不足则会引发脱发等问题。部分人群还可能遭遇胃肠道不适症状,还丰富了肠道菌群的多样性,减重效果更为明显。但是,该研究也存在一定局限性,比如样本量较小、干预时间较短等,未来还需更大规模、更长时间的试验来进一步验证。

盲目减重不可取

相比,IF-P组不仅较少出现低至中度胃肠道症状,还减掉了更多内脏脂肪,增加了肠道菌群多样性。此外,IF-P组增加了与瘦表型相关的特定肠道菌群,且与体重减轻有关的循环细胞因子以及有利脂肪氧化的氨基酸代谢物均有所增加。

张家瑜说,从研究结果来看,间歇性断食并设定蛋白质配比的饮食,对肥胖管理的效果比持续少吃更好,不仅减少了胃肠道不适症状,还丰富了肠道菌群的多样性,减重效果更为明显。但是,该研究也存在一定局限性,比如样本量较小、干预时间较短等,未来还需更大规模、更长时间的试验来进一步验证。

上述两种减重方式均被证实能有效减轻体重,但孰优孰劣目前尚无定论。最新研究以41名超重或肥胖个体为样本,通过为期8周的试验,对比了两种低热量饮食干预的效果。其中,采取持续少吃的称为“限制热量组”,另一组采取间歇性断食并设定蛋白质配比的则称为“IF-P组”。

间歇性断食还是持续少吃

肠道菌群当“裁判” 选出减重好方法

◎本报记者 宗诗涵

间歇性断食和持续少吃都会影响体重,但这两种饮食方式对肠道菌群的影响尚不明确。

日前,《自然·通讯》发表的一篇论文称,美国斯基德莫尔学院的研究人员在一项小型试验中发现,和限制热量、采取有益心脏健康的饮食方式相比,间歇性断食并设定蛋白质配比的饮食会增加肠道微生物组的多样性。这一发现有助于帮助科学家理解肠道微生物组和机体代谢之间的关系,从而有可能为体重管理策略提供参考。

减重方式孰优孰劣

间歇性断食是指通过限时进食产生能量缺口,从而改善体重和代谢。根据断食时间不同,间歇性断食有多种方式。“常见的间歇性断食有‘5+2’和‘16+8’两种形式。前者是一周内5天相对正常饮食,2天严格限制能量摄入;后者则是每天

医线传真

疾控部门提醒：
汛期谨防感染血吸虫

◎实习记者 于紫月

日前,国家疾病预防控制中心发布《关于加强2024年汛期血吸虫病防控工作的通知》,部署汛期血吸虫病防控工作,防控急性血吸虫病发病与暴发流行。中国疾病预防控制中心、湖南省疾病预防控制中心等部门也提醒人们汛期谨防感染血吸虫。

血吸虫病是一种经水传播的人畜共患寄生虫病,人畜接触了含血吸虫尾蚴的水体(即疫水)就可能感染血吸虫。尾蚴是指扁形动物门吸虫纲中某些动物的末期幼虫。血吸虫病患者如不及时治疗,发展到晚期会出现肝脾肿大、腹水等症状,人会骨瘦如柴、肚大如鼓,因此民间也将血吸虫病称为“大肚子病”。

中南大学基础医学院医学寄生虫学系副教授黄帅钦在接受记者采访时介绍,病人及病畜体内的血吸虫在血液中发育成熟、交配、产卵,一部分虫卵会沉积到肝脏等器官,导致器官纤维化从而致病,还有一部分虫卵经粪便排出,进入水体,孵出毛蚴。当毛蚴遇到中间宿主钉螺时会主动侵入,再经无性繁殖产生数以千万计的尾蚴,然后陆续逸出螺体并浮在水体表面。

“尾蚴头部的腺体可分泌溶解人畜皮肤的酶,尾部快速摆动会加速尾蚴钻入皮肤,整个过程只需10秒左右。”黄帅钦说,人们接触疫水后,就有可能感染血吸虫。

中国疾病预防控制中心日前发布的汛期健康提示指出,我国流行的是日本血吸虫病,传播时间主要在4月至10月。尤其是在汛期水位升高时期,人畜接触水体频次增多、粪便污染水体机会增加、钉螺分布范围扩大,增加了血吸虫病的传播风险。

黄帅钦说,不接触疫水是预防血吸虫病最好的方法。钉螺是日本血吸虫的唯一中间宿主,因此,不接触有钉螺分布的水体极为重要。汛期水位上涨,应尽量避免在河流、湖泊、池塘等可能含有血吸虫尾蚴的水体中捕鱼、游泳、洗澡、洗衣等。若无无法避免接触疫水,建议在裸露的皮肤上涂抹防蚊灵等防护药膏,穿戴胶靴、胶手套、胶裤等防护用品,也可预防性服药来防范感染血吸虫。一旦接触疫水并出现发热等症状后,应立即前往血吸虫病防治机构或疾控机构进行诊断和治疗。

此外,如不慎饮用了含有血吸虫尾蚴的生水,也可能感染血吸虫。中国疾病预防控制中心提醒,要尽量使用干净卫生的水源,不喝生水。对于临时用水,可以每50公斤水加入0.5克漂白精或1克漂白粉,等待30分钟后使用。饮用水必须煮沸后饮用。

“疫苗开发工作是消除血吸虫病的重要研究方向之一。”黄帅钦告诉记者,全球迄今尚未有血吸虫病疫苗上市,很多研究工作仍处于动物实验阶段,想要真正应用于人体,目前还面临明确血吸虫病免疫机制、提升疫苗保护水平等诸多问题和挑战。



为降低血吸虫感染风险,湖南省岳阳市湘阴县血防站工作人员在湘江洲滩进行查螺及灭螺工作。视觉中国供图

切断能源补给“饿死”结核杆菌

贝达喹啉药物改造有了新方向

科技日报(记者陈曦)贝达喹啉是一种新型抗结核药物。记者7月21日从南开大学获悉,该校生命科学学院教授贡红日、中国科学院院士饶子和与合作者经过多年研究,首次揭示了贝达喹啉及其衍生药物对结核分枝杆菌和人源三磷酸腺苷(ATP)合成酶的作用机制。这对开发新一代高选择性抗结核药物具有重要意义。相关研究论文日前在线发表于国际学术期刊《自然》。

贝达喹啉是一种靶向结核分枝杆菌ATP合成酶的抑制剂。ATP被称为细胞生命活动的能量“通货”,瞄准该靶点可以高效抑制结核分枝杆菌生长。因此,贝达喹啉被世界卫生组织列为耐药结核病长程治疗方案首选药物。

然而,研究发现,贝达喹啉会增加患者心脏发生心律失常的风险,且对人源ATP合成酶存在潜在交叉抑制活性。因此,揭示贝达喹啉对结核分枝杆菌ATP合成酶的作用机制,以及贝达喹啉抑制人源ATP合成酶活性的分子机制,对开发新型结核分枝杆菌ATP合成酶抑制剂具有重要意义。

研究团队首先获得了均一稳定且有活性的结核分枝杆菌ATP合成酶蛋白样品,然后成功解析了贝达喹啉结合状态下该样品的高分辨率冷冻电镜结构。贡红日介绍:“结核分枝杆菌的能量主要来源于ATP合成酶转子的旋转。贝达喹啉与之结合时,1个结核分枝杆菌ATP结合了7个贝达喹啉分子。这7个分子像楔子一样,阻止结核分枝杆菌ATP合成酶旋转,从而阻碍质子运输,最终阻止了ATP合成,达到‘饿死’结核分枝杆菌的目的。”

为减少贝达喹啉的不良反应,全球医药界致力于开发贝达喹啉二代药物。其中,TBAJ-587和TBAJ-876是最具代表性的贝达喹啉衍生物。“研究发现,贝达喹啉和TBAJ-587均对人源ATP合成酶存在交叉反应,这可能是贝达喹啉使人体产生不良反应的原因之一。”论文第一作者、南开大学生命科学学院博士生张玉莹介绍,团队通过解析人源ATP合成酶结合贝达喹啉的冷冻电镜结构,对贝达喹啉再设计优化提出了新方案,从而减少其与人源ATP合成酶的相互作用,进而规避临床治疗中的潜在健康风险。

首都医科大学附属北京胸科医院副院长、中华医学会结核病学分会前任主任委员李亮认为,该研究通过分子水平解析,提出了贝达喹啉的改造方向,提高了新药研发效率。

中国工程院院前、广州实验室主任钟南山认为,此次研究不仅夯实了结核病领域前沿理论研究的基础,也为设计具有更高选择性的抗结核药物提供了更多可能。